

DERMAL EXTERNAL AGENT

Publication number: JP2003128531 (A)

Publication date: 2003-05-08

Inventor(s): YASHIRO YOICHI; OMORI NORIYUKI; MIYAMOTO KUNIHIRO; KITAHARA MICHIO; NAKADA SATORU +

Applicant(s): NONOGAWA SHOJI YK +

Classification:

- **international:** A61K9/06; A61K8/00; A61K8/55; A61K8/58; A61K9/08; A61K9/10; A61K9/70; A61K31/661; A61P17/16; A61Q19/00; A61K9/06; A61K8/00; A61K8/30; A61K9/08; A61K9/10; A61K9/70; A61K31/661; A61P17/00; A61Q19/00; (IPC1-7): A61K7/48; A61K7/00; A61K9/06; A61K9/08; A61K9/10; A61K9/70; A61K31/661; A61P17/16

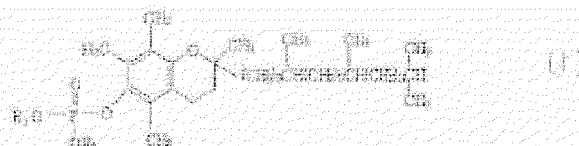
- **European:**

Application number: JP20010318957 20011017

Priority number(s): JP20010318957 20011017

Abstract of JP 2003128531 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a dermal external agent excellent in preventing skin roughness. **SOLUTION:** This dermal external agent is obtained by blending a compound expressed by the formula I (wherein, R1, R2 are each selected from H, an alkyl, an acyl, ethylene oxide, an alkali metal, an alkaline earth metal, etc.), and/or its salts.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

PARTIAL TRANSLATION OF JP 2003-128531 (Ref. 2)

Title of the invention: DERMAL EXTERNAL AGENT

Application No.: 2001-318957

Filing date: October 17, 2001

Applicant: NONOGAWA SHOJI YK + (NONOGAWA SHOJI KK)

(Paragraph 6)

Amount of the compound of formula 1 in the dermal external agent may vary with dosage form and desired effect thereof. However, typical amount range of the compound is 0.01-80%, and preferable amount range is 0.5-10%. For example, if the dosage form is a lotion, the amount is preferably 0.1-10%, and if the dosage form is a cream or pack, the amount is preferably 1-50%.

(Paragraph 14)

Formulation examples of the present dermal external agent containing the compound of formula 1 and/or salt thereof are described below. All formulations showed a significant effect. In particular, it is confirmed that formulations containing an ascorbic acid derivative synergistically improved the effect for inhibiting melanin production.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-128531

(P2003-128531A)

(43) 公開日 平成15年5月8日 (2003.5.8)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ページ* (参考)	
A 6 1 K	7/48	A 6 1 K	7/48	4 C 0 7 6
	7/00		7/00	E 4 C 0 8 3
	9/06		9/06	4 C 0 8 6
	9/08		9/08	
	9/10		9/10	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-318957 (P2001-318957)	(71) 出願人	000249908 有限会社野々川商事 愛知県名古屋市中区丸の内三丁目18番15号
(22) 出願日	平成13年10月17日 (2001. 10. 17)	(72) 発明者	八代 洋一 愛知県名古屋市西区鳥見町2-7 日本メ ナード化粧品株式会社総合研究所
		(72) 発明者	大森 敬之 愛知県名古屋市西区鳥見町2-7 日本メ ナード化粧品株式会社総合研究所
		(72) 発明者	宮本 國寛 愛知県名古屋市西区鳥見町2-7 日本メ ナード化粧品株式会社総合研究所

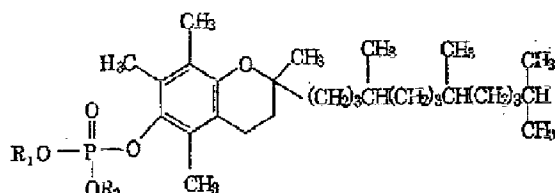
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 肌あれを防ぐ効果に優れることを特徴とする皮膚外用剤を提供する。

【解決手段】 式1で表される化合物および／またはその塩を配合した皮膚外用剤である



R₁, R₂はそれぞれ水素、アルキル基、アシル基、酸化エチレン、アルカリ金属、アルカリ土類金属等から選ば

れる

ソルビトール、キシリトール、マルチトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1, 3-ブチレングリコールなどが挙げられる。増粘剤としては、例えばカルボキシビニルポリマー、キサンタンガム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン等が挙げられる。薬効成分としては、例えばビタミンC誘導体、ビタミンE誘導体、プラセンタエキス、コウジ酸、アルブチン、アラントイン、グリチルリチン酸誘導体、各種植物抽出物等が挙げられる。

【0009】本発明者らは化学式1で表される化合物および/またはその塩が肌あれと称される幅広い皮膚トラブルについて非常に有効な改善効果を示す皮膚外用剤を発明した。この性能は一般的に肌あれ対応成分として抗炎症成分を対症療法的に適用するのとは異なり、炎症等

肌あれの結果として誘引される諸症状を未然に予防するのに非常に有効なものである。

【0010】

【発明の効果】次に本発明による効果を具体的な実施例を挙げ説明する。これらの実施例は効果を具体的に説明するもので、発明の範囲を限定するものではない。実施例中の配合量は重量%である。

【0011】

【実施例】実施例1

〔試験方法〕試料は、化学式1で表される化合物のナトリウム塩（VEPS）をエタノールに分散させた後精製水を加えて溶解し調製した。コントロールとしては未添加の試料を用いた。各試料の処方下記表1に示す。

【表1】 試料処方

	試料1	試料2
VEPS	2.0	—
エタノール	8.0	8.0
精製水	90.0	92.0

〔被験者〕皮膚疾患のない健康成人男性9名（28～37歳）、女性2名（26～30歳）を選出した。

〔試験環境〕環境湿度や温度、発汗の影響を受けやすいため、室温24℃、湿度50%の環境下にて測定を実施した。

〔測定装置〕高周波伝導度測定装置 IBS株式会社 SKICON-200

〔測定方法〕被験者の前腕内側部に5×5cm²の被験部位を2ヶ所設定し、まずその部位の角層水分量を測定した。次に被験部位の一方に試料1、もう一方に試料2を2μl/cm²の塗布密度で均一に塗布した。試料塗布後5分、10分、20分後の角層水分量を測定した。角層水分量は被験部位内を5回測定し、その最大値と最小値を削除した3点の平均値をもって測定データとした。

〔データの解析〕角層水分量は個人差が大きくデータとしてはバラツキが多くなる。そこで試料塗布前の角層水分量の測定データを1.0とし、試料塗布後の角層水分量の測定データを試料塗布前の測定データで割った値を角層水分量の増加割合として試料1と試料2で比較した。

	試料1	試料2
VEPS	8.0	—
グリセリン	10.0	13.0
精製水	87.0	87.0

〔被験者〕皮膚疾患のない健康成人男性16名（25～40歳）、女性6名（25～33歳）を選出した。

〔試験方法〕

1. 被験者は2時間以上のインターバルを挟み1日に5回試料1を片手に、試料2を反対の手の甲に塗布する。ただし、いずれの試料も試験期間中は同一の手の甲に入れ換えること無く塗布することとする。

〔結果〕図1に示すように、人の皮膚において化学式1で表される化合物のナトリウム塩を含有する試料1の方が角層水分量の増加量が大きく、時間による減少も少なかった。

〔考察〕試料1及び試料2の塗布により、角層水分量は増加する。これは、試料に含まれる水分が吸収され角層表層を潤したためである。その後ともに減少するが、試料1は試料2に比べ明らかに減少割合が少なく、吸収した水分を放さないようにする性質を角層に与えていると考えられる。これは試料1に2.0%配合された化学式1で表される化合物のナトリウム塩によるものと考えられ、高い水分保持効果を持つことが証明された。これは同時に肌あれの最大原因となる皮膚の乾燥を効果的に防ぐものであることを示す証拠ともなる。

【0012】実施例2

〔試験方法〕試料1は、化学式1で表される化合物のナトリウム塩（VEPS）をグリセリンに分散溶解させた後精製水を加えて希釈し調製した。対照としてはVEPSに代えてグリセリンを3%プラスした試料2を用いた。各試料の処方下記表2に示す。

【表2】 試料処方

	試料1	試料2
VEPS	8.0	—
グリセリン	10.0	13.0
精製水	87.0	87.0

2. 試料塗布後30分から1時間経過時に市販固形石けんを用いぬるま湯にて手洗いを2回する。

3. 以上の手順を2週間繰り返し、自己申告によるアンケートを実施した。

〔結果〕試験終了後に実施したアンケートの結果は、以下の通りであった。

【表3】 肌あれに関するアンケート結果

	試料1を使用した手の甲	試料2を使用した手の甲
変化無し	20	8
弱い肌あれ	2	9
強い肌あれ	1	5

(人数)

〔考察〕アンケート結果に示す通り、試料1は試料2に比較して明らかに肌あれを予防していることが示される。また、試料2には一般的な保湿成分であるグリセリンを使用しているにもかかわらず、試料1の方が肌あれ防止効果に優れることは、試料1に3.0%配合された化学式1で表される化合物のナトリウム塩により、肌あれを予防する効果に優れる皮膚外用剤を提供できることを示す証拠ともなる。

【0013】実施例3

〔試験方法〕モルモットの背位部を剃毛し、直径約20mmの円形部分に約0.1mlの試料を塗布し、10分後1MEDに相当する紫外線B波を照射した。塗布及び照射を4日間連続で行い、5日目にできた紅斑を肉眼的

に判定した。また、試験終了後にモルモットにエバンスブルーを静注し、紅斑部分で漏出した色素量を抽出、定量した。モルモットはハートレー系白色モルモットの雌性(試験時体重300～350g)を試験に供した。

〔試料〕化学式1で表される化合物のナトリウム塩(VEPS)配合ローションは、VEPSを2.0wt/vol%になるように溶解し調製した。対照ローションはVEPSを配合せず精製水にて全量を100とした。各試料の処方を下記表4に示す。また、このような処方を選択した理由は、動物適用時の皮膚へのなじみをよくするためにエタノールを加えたものである。

【表4】 試料処方

	VEPS 配合ローション	対照ローション
VEPS	2.0	—
エタノール	8.0	8.0
精製水	90.0	92.0

〔結果〕連続塗布及び照射後の肌あれ状態が、VEPS配合ローションを塗布した部位においては、対照塗布あるいは未塗布部位と比較して抑えられていることが肉眼で確認できた。さらに、漏出色素量もVEPS配合ロー

ション塗布部位において有意に減少しており(表5)、紫外線による肌あれに対してVEPS配合ローションは予防効果を示すことがわかった。

【表5】 漏出色素量の比較

	紅斑一つあたりの漏出色素量(μ g)
未塗布部	2.50 \pm 0.23
対照ローション塗布部	2.72 \pm 0.20
VEPS 配合ローション塗布部	2.02 \pm 0.12*

*p<0.05: 対照に対して有意差あり

〔考察〕化学式1で表される化合物のナトリウム塩の皮膚に対する有効性、特に肌あれについて予防効果を示すことがわかった。

【0014】ここからは、化学式1で表される化合物および/またはその塩を配合した皮膚外用剤の処方例につ

いて説明する。それぞれの処方例は、当該発明の効果を十分に発揮するものであった。また、アスコルビン酸誘導体を配合した処方例においては、そのメラニン生成抑制効果が相乗的に上昇することも確認した。

実施例4 ローション1

成分名	重量%
1 α -トコフェロールリン酸ナトリウム	2.00
2 エタノール	5.00
3 プロピレングリコール	5.00
4 パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
5 香料	0.05
6 精製水	残余

(実施例4の製造方法) 1～5を均一に分散溶解し、攪拌しながら6に添加し目的のローション1を得る。

【0015】

実施例5 ローション2

成分名	重量%
1 α -トコフェロールリン酸ナトリウム	0.10
2 プロピレングリコール	5.00

3	パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4	香料	0.05
5	精製水	残余

(実施例5の製造方法) 1～4を均一に分散溶解し、攪拌しながら5に添加し目的のローション2を得る。 【0016】

実施例6 ローション3

成分名	重量%
1 α -トコフェロールリン酸カリウム	2.00
2 エタノール	5.00
3 プロピレングリコール	5.00
4 パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
5 香料	0.05
6 精製水	残余

(実施例6の製造方法) 1～5を均一に分散溶解し、攪拌しながら6に添加し目的のローション3を得る。 【0017】

実施例7 ローション4

成分名	重量%
1 α -トコフェロールリン酸ナトリウム	2.00
2 プロピレングリコール	5.00
3 濃グリセリン	7.00
4 エタノール	9.00
5 パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
6 香料	0.05
7 2-O- α -D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸	2.00
8 アミノメチルプロパンジオール	1.00
9 精製水	残余

(実施例7の製造方法) 1～6を均一に分散溶解し、攪拌しながら7～9に添加し目的のローション4を得る。 【0018】

実施例8 ゲル状外用剤1

成分名	重量%
1 α -トコフェロールリン酸カリウム	10.00
2 濃グリセリン	20.00
3 ミリスチン酸オクチルドデシル	70.00

(実施例8の製造方法) 1～2を均一に分散溶解し、攪拌しながら3を添加し目的のゲル状外用剤1を得る。 【0019】

実施例9 ゲル状外用剤2

成分名	重量%
1 α -トコフェロールリン酸ジナトリウム	10.00
2 濃グリセリン	20.00
3 ミリスチン酸オクチルドデシル	70.00

(実施例9の製造方法)

1～2を均一に分散溶解し、攪拌しながら3を添加し目的のゲル状外用剤2を得る。 【0020】

実施例10 ゲル状外用剤3

成分名	重量%
1 α -トコフェロールリン酸ナトリウム	1.00
2 α -トコフェロールリン酸ジナトリウム	1.00
3 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	2.00
4 濃グリセリン	10.00
5 ミリスチン酸オクチルドデシル	残余

(実施例10の製造方法) 1～4を均一に分散溶解し、 【0021】
 攪拌しながら5を添加し目的のゲル状外用剤3を得る。

実施例11 乳剤1

成分名	重量%
1 α -トコフェロールリン酸ナトリウム	2.00
2 プロピレングリコール	10.00
3 パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4 メチルフェニルポリシロキサン	20.00
5 精製水	残余

(実施例11の製造方法) 1～4を均一に分散溶解し、 【0022】
 攪拌しながら5を添加し目的の乳剤1を得る。

実施例12 乳剤2

成分名	重量%
1 α -トコフェロールリン酸ナトリウム	3.00
2 水素添加大豆リン脂質	1.00
3 パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド	20.00
5 精製水	残余

(実施例12の製造方法) 1～4を均一に分散溶解し、 【0023】
 攪拌しながら5を添加し目的の乳剤2を得る。

実施例13 乳剤3

成分名	重量%
1 α -トコフェロールリン酸ナトリウム	1.00
2 卵黄レシチン	3.00
3 パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド	20.00
5 精製水	残余

(実施例13の製造方法) 1～4を均一に分散溶解し、 【0024】
 攪拌しながら5を添加し目的の乳剤3を得る。

実施例14 乳剤4

成分名	重量%
1 α -トコフェロールリン酸ナトリウム	2.00
2 水素添加卵黄リン脂質	5.00
3 パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド	20.00
5 精製水	残余

(実施例14の製造方法) 1～4を均一に分散溶解し、 【0025】
 攪拌しながら5を添加し目的の乳剤4を得る。

実施例15 クリーム

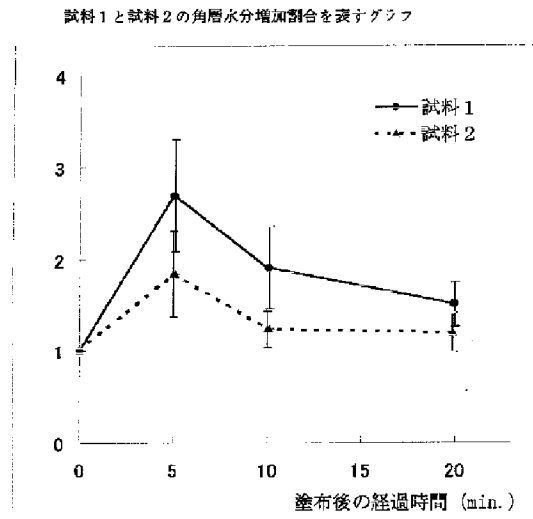
成分名	重量%
1 α -トコフェロールリン酸ナトリウム	3.00
2 濃グリセリン	10.00
3 パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.20
4 ジカプリン酸ネオペンチルグリコール	20.00
5 セタノール	3.00
6 精製水	残余
7 アスコルビン酸リン酸マグネシウム	3.00
8 1,3-ブチレンジグリコール	5.00
9 カルボキシビニルポリマー	0.50
10 トリエタノールアミン	1.00

(実施例15の製造方法) 1～5を均一に分散溶解し、
攪拌しながら均一に分散溶解した6～10を添加し目的
のクリームを得る。

【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例1における試料1と試料2の角層水分
増加割合を表すグラフ。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷		識別記号	F I	(参考)
A 6 1 K	9/70	4 0 1	A 6 1 K 9/70	4 0 1
	31/661		31/661	
A 6 1 P	17/16		A 6 1 P 17/16	
(72)発明者 北原 路郎		F ターム(参考) 4C076 AA06 AA11 AA16 AA72 BB31		
愛知県名古屋市西区鳥見町2-7 日本メ		CC22 DD37E DD38E		
ナード化粧品株式会社総合研究所		4C083 AC102 AC122 AC352 AC422		
(72)発明者 中田 悟		AC432 AC482 AC542 AC901		
愛知県名古屋市西区鳥見町2-7 日本メ		AC902 AD092 AD572 AD642		
ナード化粧品株式会社総合研究所		AD662 CC02 EE12 FF01		
		4C086 AA01 AA02 DA37 MA63 NA14		
		ZA89		